Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines ovulationshemmenden Zweiphasenpräparates in der Kombination Äthinyloestradiol-Duphaston

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hans Rainer Osterhage

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

AUS DER FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
Direktor: Professor Dr.med. H. LIMBURG

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines ovulationshemmenden Zweiphasenpräparates in der Kombination Äthinyloestradiol-Duphaston

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1969

vorgelegt von

Hans Rainer Osterhage
geb. am 6.1o.1944 in Deggingen-Württ.

Dekan: Professor Dr.med. G. DHOM

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 12.2.1970 bestanden

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
	VORWORT	3
I.	EINLEITUNG UND THEMASTELLUNG	4
	1. Geschichte und Entwicklung der Ovulationshemmer	4
	2. Wirkungsweise der Ovulationshemmer	12
	3. Vorteile der Zweiphasentherapie	14
	4. Einleitung zum Thema	16
II.	METHODIK UND UNTERSUCHUNGSGUT	17
III.	ERGEBNISSE	21
	1. Die klinische Wirksamkeit	21
	a) Therapieerfolg	21
	b) Nebenwirkungen	26
	Einflußnahme auf den Zyklusverlauf	26
	Allgemeine Nebenerscheinungen	33
	2. Die Wirkung auf die Basaltemperatur	36
	3. Die Wirkung auf die Vaginalzytologie	39
	4. Die Wirkung auf das Endometrium	43
IV.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	48
V.	ZUSAMMENFASSUNG	56
VI.	SCHRIFTTUM	59

V O R W O R T

Die Familienplanung als grundlegendes Menschenrecht anzuerkennen, wurde von der Internationen Konferenz für Menschenrechte, welche von der Generalversammlung der Vereinigten Nationen im Jahre 1968 einberufen worden war, beschlossen. Ausschlaggebend für diese Resolution waren die Voraussagen der Statistiker, daß die Welt "in wenigen Jahrhunderten überbevölkert sein würde" (31). Daß die Empfängnisverhütung jedoch schon zu frühesten Zeiten ein Problem der Menschheit gewesen ist, geht aus den ältesten Zeugnissen hierüber, den altindischen Velden und den ägyptischen Papyri, hervor (16, 35). Die Methoden der Empfängnisverhütung wurden geformt durch ethische, religiöse, juristische und kulturelle Normen der jeweiligen Gesellschaft und richteten sich nach ihrer Wirtschaftlichkeit und Sicherheit.

Die Möglichkeiten der Familienplanung sind heute mannigfaltig; ebenso differieren die Sicherheitsquoten aller in Betracht gezogenen Mittel stark voneinander. Da das Bevölkerungsproblem für viele Länder eine Lebensfrage geworden ist, gilt es die unterschiedlichen Methoden betreffend ihrer Sicherheit zu betrachten (14, 28). Obwohl in der Presse von einer Renaissance der Intrauterinpessare gesprochen wird, liegt, wie aus Sammelstatistiken über die Zuverlässigkeit der verschiedenen Möglichkeiten hervorgeht, die kontrazeptive Sicherheit der sogenannten Ovulationshemmer an der Spitze (14, 7, 22). Damit stellt die orale Kontrazeption heute die sicherste Methode der Empfängnisverhütung dar.

I. EINLEITUNG UND THEMASTELLUNG

1. Geschichte und Entwicklung der Ovulationshemmer.

Bereits im Jahre 1897 hielt BEARD das Corpus luteum verantwortlich für das Fehlen der Ovulation während der Schwangerschaft. Ein Jahr später wurde bewiesen, daß die Brunst der Kühe nach Entfernung eines persistierenden Corpus luteum sofort wiederkehrte (zit. nach GOLDZIEHER (22)). Die erste Arbeit, welche nun die theoretischen Grundlagen der Ovulationshemmung durch Hormone aufzeigt, geht auf HABERLANDT (24) zurück, welcher 1921 nach Implantation von Corpora lutea bei geschlechtsreifen weiblichen Tieren eine zeitlich begrenzte Sterilität erzeugen konnte. Nachdem 1934 die Isolierung, Konstitutionsaufklärung und Synthese des Gelbkörperhormons durch BUTENANDT und Mitarbeiter (1o) gelang, bewiesen BICKENBACH und PAULIKOVICS (4) die temporäre Ovulationsunterdrückung bei der Frau durch parenterale Gabe von 2o mg Progesteron vom 7. bis 21. Zyklustag. Da die orale Wirksamkeit des Progesteron sehr gering ist, versuchte man Stoffe zu finden, die eine echte Corpus luteum - Wirkung aufwiesen, und dabei länger und oral wirksam waren.

Im Jahre 1938 synthetisierten INHOFFEN und HOHLWEG (3o) das Ethisteron (Äthinyltestosteron) als oral wirksames

Gestagen und 1944 folgte das Norprogesteron von EHRENSTEIN (15). Störend bei diesen beiden Gestagenen war die hohe androgene Wirkungskomponente (11). Es folgte die Entdeckung der Depotwirkung durch Veresterung am C 17 mit langkettigen Fettsäuren und die Entdeckung der oralen Wirksamkeit der 19-Nor-Testosteronderivate in den 50er Jahren (11). Keine der vorherigen Erkenntnisse war von größerem klinischen Interesse gewesen, bis der ausgezeichnet gestagene Effekt der 19-Nor-Testosteronderivate erkannt worden war.
Seit dieser Zeit ist die Entwicklung der Gestagene nicht mehr zum Stillstand gekommen, so daß heute eine Fülle an hochwirksamen Gestagenen zur Verfügung steht.

In der neueren Zeit werden zur hormonellen Ovulationshemmung vorwiegend solche Gestagene angewandt, die Derivate des Nor-Testosterons oder Derivate des Progesteronmoleküls sind. Die Abb. 1 und 2 zeigen die wesentlichen Derivate auf, wobei natürlich kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden soll.

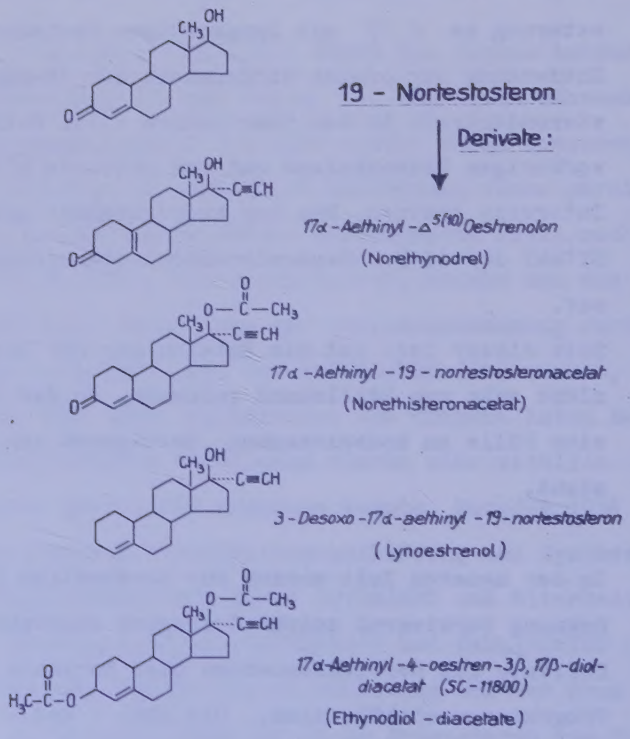


Abb. 1: Die Strukturformeln und die Bezeichnungen der wichtigsten 19-Nor-Testosteronderivate in der Reihenfolge ihrer Entwicklung (28).

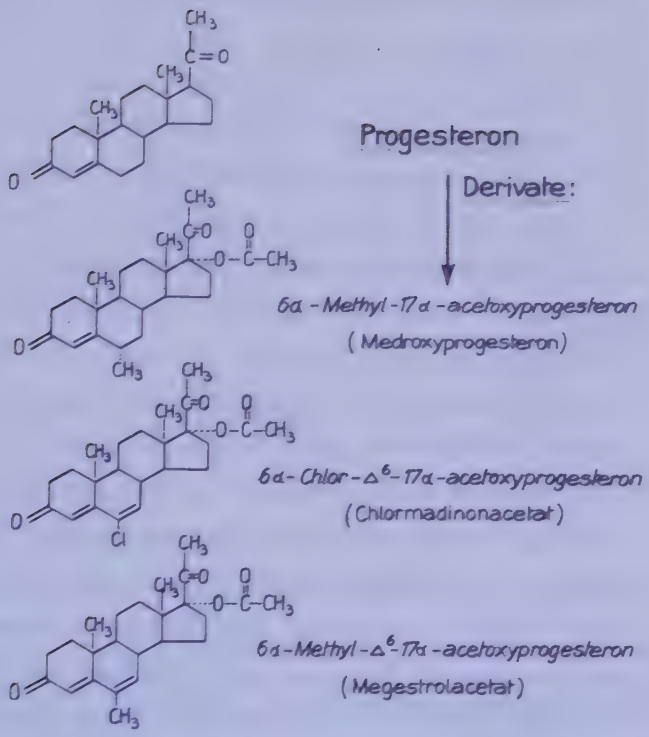


Abb. 2: Die Strukturformeln und Bezeichnungen der wichtigsten Progesteronderivate (28).

Es ist der große Verdienst von PINCUS (4o, 41, 42) und seinen Mitarbeitern, eine große Anzahl der in den letzten Jahrzehnten neu entwickelten Gestagene im Tierversuch und beim Menschen erprobt zu haben, und den Beweis für die orale kontrazeptive Sicherheit durch alleinige Gabe von Gestagenen erbracht zu haben. Die Behandlung erfolgt beim sogenannten "Pincus-Schema" vom 5. bis 24. Zyklustag. Das geniale dieser Methode ist die Tatsache, daß nicht nur eine zuverlässige Ovulationshemmung erzielt wird, sondern gleichzeitig nach der Behandlung eine Entzugsblutung ausgelöst wird und somit ein normaler Menstruationsrhythmus beibehalten wird. Allerdings bemerkten PINCUS und seine Mitarbeiter, daß nach mehreren Behandlungszyklen häufig eine Atrophie der Uterusschleimhaut und als weitere Nebenerscheinung eine hohe Rate an Durchbruchsblutungen auftrat. Um diese ungünstigen Effekte zu vermeiden, erwies sich die Kombination von Gestagen und Oestrogen als besonders vorteilhaft. Die proliferative Wirkung der Oestrogene bewahrt das Endometrium im allgemeinen vor der Atrophie und garantiert zusätzlich eine Entzugsblutung, die sich von einer Menstruation kaum nennenswert unterscheidet (14). Als oral wirksame Oestrogene kamen das 17 α-Aethinyloestradiol und dessen 3-Methyläther (Mestranol) zur Anwendung, deren Strukturformeln aus Abb. 3 ersichtlich sind. Diese erstmals von PINCUS (42) entwickelten Oestrogen-Gestagen-

Kombinationen bezeichnen wir als sogenannte Ovulationshemmer und die Anwendung dieser Kombinationspille im Rahmen des Pincus-Schemas als Einphasentherapie oder zyklische Methode.

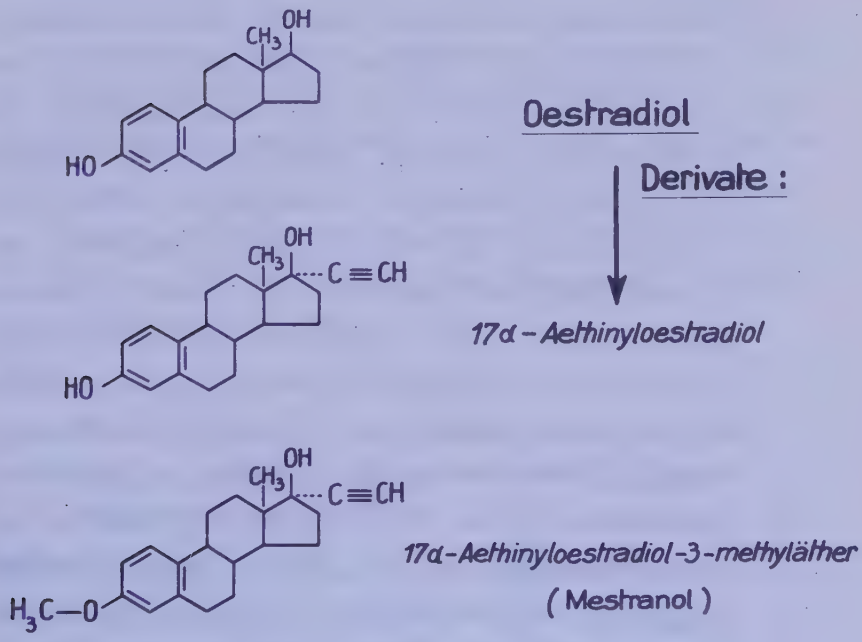
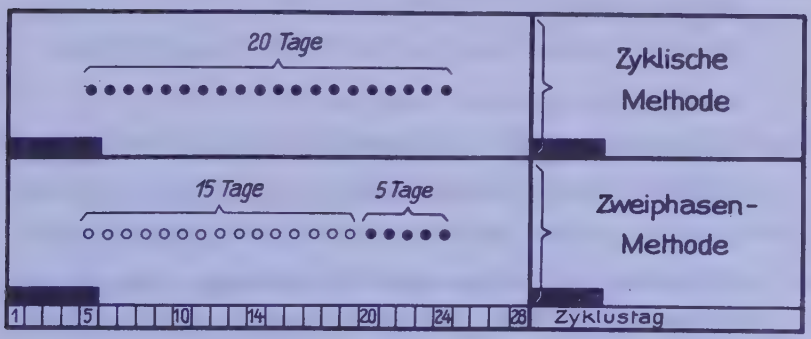


Abb. 3: Die Strukturformeln des 17α-Äthinyloestradiols und seines 3-Methyläthers.

Die ovulationshemmende Wirkung der Oestrogene erlaubte eine niedrigere Gestagendosierung und damit eine bessere Verträglichkeit.

Lange bevor der Gedanke an eine Fertilitätskontrolle durch Ovulationshemmung mittels Steroiden aufkam, hatten bereits STURGIS und ALBRIGHT (46) 194o gute Ergebnisse in der Behandlung der Dysmenorrhoe erzielt, indem sie durch Oestrogene die Ovulation zu hemmen versucht hatten. Ebenso beschrieb im Jahre 1947 HAUS, GOLDZIEHER und HAMBLEN (26) die Medikation einer 2o-tägigen zyklischen alleinigen Oestrogengabe zur Behandlung der Dysmenorrhoe, da im anovulatorischen Zyklus eine funktionelle Dysmenorrhoe nicht auftritt. Die alleinige Oestrogentherapie war jedoch zur Fertilitätskontrolle damals nicht zu verwenden, da eine Unregelmäßigkeit der Entzugsblutung auftrat und die hypophysäre Hemmwirkung der verwandten Oestrogene wie Stilboestrol oder Oestronsulfat im Verlauf der Untersuchungen nachließ (17, 22). Mit der Dauer der Behandlung kam es zur sogenannten "pituitary escape" und zu erneuten Ovulationen. Erstmals 1961 veröffentlichte GREENBLATT (23) Versuche, in welchen er ein Oestrogen vom 5. bis 19. Zyklustag, gefolgt von einer Gestagenmedikation vom 2o. bis 24. Zyklustag verabreicht hatte.

Seine Ergebnisse, insbesondere auch die Ovulationshemmung, waren vielversprechend. In den letzten Jahren gelang es dann GOLDZIEHER, die Zweiphasentherapie und ihre Vorteile hervorzuheben (17, 19, 22). GOLDZIEHER verfuhr nach folgendem Behandlungsschema: Vom 5. Zyklustag an tägliche Einnahme eines Oestrogens für die Dauer von 15 Tagen, daran anschließend die 5-tägige Gabe eines Oestrogen-Gestagen-Gemisches. Das Gestagen wurde hinzugefügt, um eine sekretorische Umwandlung des Endometriums mit anschließender regelmäßiger Entzugsblutung zu gewährleisten. Diese Art der Behandlung bezeichnen wir als sequential method oder als Zweiphasentherapie. Die Abb. 4 illustriert die oben angegebenen Prinzipien der Ovulationshemmung.



○ = 1 Tabl. Östrogen

● = 1 Tabl. Östrogen - Gestagen - Gemisch

Abb. 4: Einnahmemodus der zyklischen - und Zweiphasenmethode (28).

2. Wirkungsweise der Ovulationshemmer.

Der eigentliche Wirkungsmechanismus der ovulationshemmenden Substanzen ist letztlich bis heute unbekannt. Im Vordergrund steht der antigonadotrope Effekt der Ovulationshemmer, welcher sich klinisch durch Bestimmung der Gonadotropine nachweisen läßt (9, 13). Anfänglich herrschte Verwirrung, verursacht durch Publikationen, welche eine normale Gonadotropinausscheidung angaben (8). Daraus wurde der Schluß gezogen, daß eine direkte Wirkung auf das Ovar stattfinden müßte. Diese direkte Wirkung auf das Ovar wird auch heute noch häufig diskutiert und kann bis jetzt nicht ausgeschlossen werden (28). Die Verwirrung über die Gonadotropinausscheidung wurde geklärt durch die genaue selektive Bestimmung von FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon).

Ob die kontrazeptive Sicherheit allein durch die Unterdrückung der Ovulation erklärt werden kann, erscheint fraglich. Prüft man die Pregnandiolausscheidung im Harn, die bei Erhöhung das Vorhandensein eines Corpus luteum anzeigt (48), so stellt man gar nicht so selten die Existenz eines Gelbkörpers sowohl unter Einphasen- als auch Zweiphasentherapie fest (18, 22, 49).

In diesem Zusammenhang sprechen wir von sogenannten Durchbruchsovulationen, wobei bis heute ungeklärt ist, ob es sich hierbei um eine echte Luteinisierung handelt, oder zum anderen durch zusätzliche Mechanismen das Zustandekommen einer Konzeption verhütet wird.

Neben den beiden oben angeführten Mechanismen, dem antigonadotropen Effekt und der möglicherweise direkten Wirkung auf das Ovar, scheint die Beeinflussung des Endometriums eine Rolle zu spielen. Das Endometrium wird durch Kombinationspräparate in einer atypischen Weise transformiert (36, 43). Hierbei wird eine Regression der Drüsen und eine Schleimhautschrumpfung beobachtet, welche für die Nidation des Eies nicht günstig erscheint. Dieser Endometriumfaktor fällt bei der Sequential-Therapie vermutlich fort, da das Endometrium "physiologischer" verändert wird (17, 37).

Einen weiteren Wirkungsmechanismus stellt die Beeinflussung des Zervixfaktors durch ovulationshemmende Substanzen dar. ZANARTU (51) und andere bewiesen den Einfluß des Progesteron auf die Spinnbarkeit des Zervikalschleims, die unter der Behandlung abnimmt und damit die Durchlässigkeit für Spermien erschwert. Bei der Kombinationstherapie scheint der Zervixfaktor ein Kofaktor der kontrazeptiven Wirksamkeit zu sein. Als

Hauptwirkung wird er postuliert bei der erstmals von MARTINEZ-MANAUTOU und Mitarbeitern (38) erprobten Fertilitätskontrolle mit geringen Gestagendosen.

3. Vorteile der Zweiphasentherapie.

In letzter Zeit hat die Sequential-Therapie zunehmend an Bedeutung gewonnen (28). Als Vorteil dieser Methode wird die Angleichung an den normalen weiblichen Zyklus und die Verhinderung einer Endometriumsatrophie angeführt (14, 17, 19, 48).

Unter der Zweiphasentherapie fallen ferner die Nebenwirkungen des Gestagens für 16 Tage fort. Bei der Behandlung nach dem "Pincus-Schema" steht die Frau in der Dauer von 21 Tagen unter dem Einfluß des Progesteron. Dies hat möglicherweise im Gegensatz zur Zweiphasentherapie eine größere Sicherheit durch den Zervixfaktor und die Endometriumregression, daneben aber den Nachteil, daß viele Frauen das Progesteron nicht gut vertragen (33). So veröffentlichte schon 1902 KRAFFT-EBING eine Monographie "Psychosis menstrualis" (34), in welcher er darauf hinwies, daß die Frau zwei psychisch verschiedene Persönlichkeiten repräsentiere, eine vor und eine nach der Menstruation. Diese Ver-

schiedenheit der Persönlichkeit soll danach durch die Funktion des Corpus luteum hervorgerufen werden. Wenn also das körpereigene Progesteron die Psyche der Frau krankhaft zu verändern vermag, ist es verständlich, daß sich Frauen unter 21-tägiger Gestagenmedikation nicht wohlfühlen. Sollte diese Feststellung zutreffen, so wäre naturgemäß die Zweiphasentherapie der Einphasentherapie vorzuziehen. Vergleichende Untersuchungen zwischen Einphasen- und Zweiphasen-Präparaten gelangten zu folgenden Unterschieden (2, 3):

Die Latenzzeit, d.h. die Zeit zwischen Absetzen des Medikamentes und dem Auftreten der Entzugsblutung war unter Zweiphasentherapie durchschnittlich verlängert, die Zykluslänge betrug somit annähernd die eines normalen weiblichen Zyklus. Sie war also nicht verkürzt, wie es unter der Kombinationstherapie beobachtet wird. Die Blutungsdauer war unter Sequentialtherapie verlängert, während die Intensität durchschnittlich unverändert blieb. Der Prozentsatz der intermenstruellen Blutungen war unter der Zweiphasentherapie auffallend niedriger als unter der konventionellen Einphasenbehandlung. Was die anfänglich bemängelte Sicherheit der Zweiphasenpräparate (7, 14) angeht, so läßt sich mittlerweile sagen, daß sich ein Unterschied in der

praktischen Wirksamkeit der beiden kontrazeptiven Behandlungen nur schwerlich feststellen läßt (2o, 21). Der Umfang der klinischen Testierung der Zweiphasentherapie belief sich im Jahre 1965 auf 82 o85 Zyklen, durchgeführt in 27 Zentren mit einem standardisierten Mestranol und Chlormadinon - Gemisch, welches in Deutschland unter dem Namen Estirona im Handel ist (2o). Die durchschnittliche Schwangerschaftsrate betrug 1,3 pro 12oo Zyklen oder 1oo Frauenjahre (2o). Zufriedenstellende Ergebnisse der Zweiphasentherapie sind mittlerweile auch von anderen Untersuchern, z.B. ABRAMS 1966 (1), JUNGCK 1966 (32), VANDERICK 1968 (49), BOARD 1966 (6) und SURAN 1967 (47) veröffentlicht worden.

4. Einleitung zum Thema.

In der vorliegenden Arbeit sollten Erfahrungen über den Wert der Zweiphasentherapie im Rahmen der hormonalen Ovulationshemmung gesammelt werden. Zur Ovulationshemmung stand uns ein neues Zweiphasenpräparat GESTADYDRAL - 105 zur Verfügung (Hoffmann La Roche A.G.). Zunächst wurde an Hand eines ambulanten Patientengutes in den

Jahren 1967 und 1968 die klinische Wirksamkeit überprüft. Gleichzeitig wurde dabei auf das Verhalten des Basaltemperaturverlaufes geachtet. Außerdem untersuchten wir die Beeinflussung des vaginalen Zellbildes und der Uterusschleimhaut unter Verabreichung des Präparates Gestadydral 1o5.

II. METHODIK UND UNTERSUCHUNGSGUT

Das Zweiphasenpräparat Gestadydral 1o5 stand uns in einer für die Einnahme leicht verständlichen Verpackung zur Verfügung. Die Dragees befanden sich in einer mit dem jeweiligen Wochentag versehenen Klarsichtpackung. Die ersten 16 Tabletten waren weiß und enthielten o,1 mg 17∝-Äthinyloestradiol; die letzten 5 Tabletten waren rosa gefärbt und enthielten als Oestrogen-Gestagen-Kombination o,1 mg 17∝-Äthinyloestradiol und 5 mg Duphaston. Die Strukturformeln der Substanzen sind in Abb. 5 wiedergegeben.

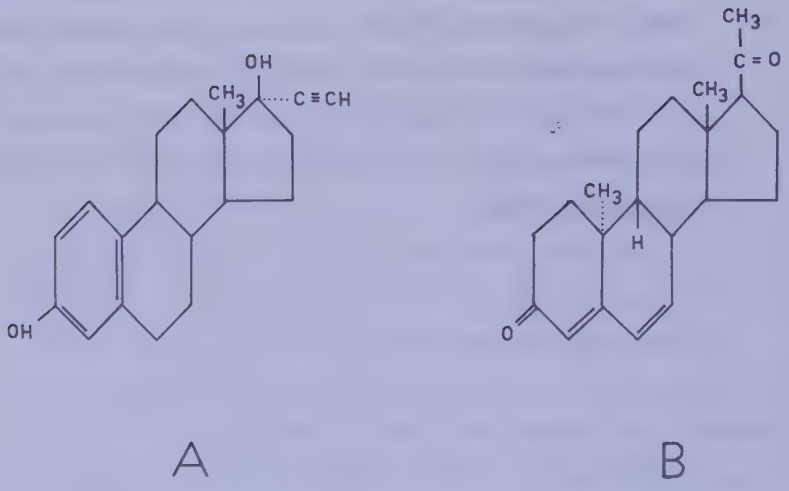


Abb. 5: Die Strukturformeln der in Gestadydral 1o5 enthaltenen Substanzen.
A = 17α-Aethinyloestradiol
B = 6 Dehydroretroprogesteron = Duphaston.

Die Behandlung mit Gestadydral 1o5 begann im ersten Behandlungszyklus am 5. Zyklustag, unabhängig von einer eventuell noch andauernden Regelblutung. Die Einnahmedauer betrug 21 Tage. Im Anschluß daran folgte eine 6-tägige Pause, die nach allen zyklischen Medikationen beibehalten wurde. Der Einnahmemodus von Gestadydral 1o5 ist aus Abb. 6 ersichtlich.

Abb. 6: Der Einnahmemodus von Gestadydral 1o5.

● = o,1 mg 17∝-Aethinyloestradiol

O = 5 mg Duphaston.

Die Untersuchungen wurden an Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar durchgeführt, die aus nachfolgenden Indikationen in unsere Betreuung kamen:

1. Kontrazeption
2. Zyklusanomalien (sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, praemenstruelle Vorblutung, postmenstruelle Nachblutung, funktionelle Blutungen, Hypermenorrhoe, juvenile Dauerblutung, Hypomenorrhoe)
3. Funktionelle Sterilität
4. Funktionelle Dysmenorrhoe
5. Akne vulgaris.

Die Patientinnen wurden nach einer gynäkologischen Voruntersuchung und nach Erklärung des Einnahmemodus mit

den eventuell auftretenden Nebenwirkungen der Therapie bekannt gemacht. Wir vereinbarten regelmäßige monatliche Kontrolluntersuchungen; außerdem war jede Probandin angehalten, einen genauen Menstruationskalender und eine exakt gemessene Basaltemperaturkurve zu führen. Hierzu erhielten die Frauen zur Vereinfachung leicht verständliche und von uns standardisierte Vordrucke, in welche Aufwachtemperatur, Durchbruchsblutung, Schmierblutung und jeweils starke oder weniger starke Regelblutungen einzutragen waren. Von den Patientinnen spontan empfundene Nebenwirkungen sollten an den Rand der Vordrucke notiert werden. Sonstige allgemeine Nebenwirkungen versuchten wir im ärztlichen Gespräch zu ergründen, wobei wir jegliche Art von Suggestivfragen zu vermeiden versuchten.

Zur Erfassung der Veränderung der Vaginalzytologie führten wir Smearentnahmen an verschiedenen Behandlungstagen durch. Die Smearabnahme erfolgte durch 2 Abstriche aus dem hinteren Scheidengewölbe mittels Wattestäbchen, die auf zwei Objektträgern ausgestrichen wurden. Nach Fixierung in einem 96 % Alkohol-Äthergemisch zu gleichen Teilen wurden die Smears nach PAPANICOLAOU gefärbt.

Zur Beurteilung der Endometriumsveränderungen führten wir insbesondere gegen Ende der zyklischen Medikation Strichcürettagen durch, wobei jeweils ein Endometriumstreifen von der Vorder- und Hinterwand des Cavum uteri gewonnen wurde. Diese Schabsel wurden in Alkohol fixiert und für die histologische Untersuchung mit Haematoxilin-Eosin gefärbt; zur histochemischen Diagnosestellung wurde sowohl die Glykogenfärbung nach BEST als auch die PAS-Reaktion angewandt.

III. ERGEBNISSE

1. Die klinische Wirksamkeit.

a. Therapieerfolg.

Die Untersuchungen mit Gestadydral 1o5 führten wir bei einem Kollektiv von 14o Frauen mit 934 behandelten Zyklen durch.

Bei der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit legten wir zunächst besonderen Wert auf den Therapieerfolg unter der Behandlung.Die Indikationsgebiete der Zweiphasentherapie mit Gestadydral 1o5 gehen aus Tabelle I, die Altersverteilung unseres Kollektiv aus Tabelle II hervor.

Tabelle I: Zahlenmäßige Verteilung der Indikationsgebiete und das Durchschnittsalter der mit Gestadydral 1o5 behandelten Frauen.

Indikationen		Zahl d.behand. Frauen		Durchschni alter d.Pa
I.	Kontrazeption	75		3o,6
II.	Zyklusanomalien	48		31,6
	1. sekundäre Amenorrhoe		9	
	2. Oligomenorrhoe		8	
	3. Polymenorrhoe		2	
	4. prämenstruelle Vorblutung		2	
	5. postmenstruelle Nachblutung		2	
	6. funktionelle Blutungen		16	
	7. Hypermenorrhoe		6	
	8. juvenile Dauerblutung		2	
	9. Hypomenorrhoe		1	
III.	Funktionelle Sterilität	4		24,8
IV.	Funktionelle Dysmenorrhoe	1o		23,2
V.	Akne vulgaris	3		21,o

Tabelle II: Die Altersverteilung der Indikationsgebiete bei der Therapie mit Gestadydral 1o5.

Alter	Indikationsgebiete				
	Kontra-zeption	Zyklus-anomalien	Funktion. Sterilität	Funktionelle Dysmenorrhoe	Akne vulgaris
1o-14	-	1	-	-	-
15-19	4	4	1	2	1
2o-24	9	7	1	5	2
25-29	2o	9	1	2	-
3o-34	21	9	1	1	-
35-39	15	5	-	-	-
4o-44	5	7	-	-	-
45-49	1	6	-	-	-
Gesamt-rate:	75	48	4	1o	3

Als häufigste Indikation imponierte hierbei die Kontrazeption. Es wurden 75 Frauen im Durchschnittsalter von 3o,6 Jahren behandelt. Dabei kam es unter der Therapie zu zwei Schwangerschaften. Eine davon konnte als echter Patientenfehler von der Berechnung der Versagerquote ausgeschlossen werden. Die Probandin hatte nachweislich mehrmals die Einnahme der Tabletten vergessen. In diesem Falle wurde die Therapie, nach Eintreten einer Amenorrhoe

im ersten Schwangerschaftsmonat fortgesetzt. Nach komplikationsloser Schwangerschaft kam es zur normalen Geburt eines 59 cm langen und 3.6oo g schweren Mädchens, welches keinerlei Virilisierungserscheinungen oder Mißbildungen zeigte.

Im zweiten Fall konnte uns die Patientin, eine Krankenschwester, die Einnahme der Tabletten glaubhaft versichern. Sie gab jedoch an, die abendliche Einnahme 3 - 4 mal vergessen zu haben und die Tabletten erst am folgenden Morgen genommen zu haben. Die Konzeption erfolgte im Verlaufe des 6. Behandlungszyklus. Da trotz bestehender Gravidität die Therapie über 2 Monate fortgeführt wurde, betrachteten wir besonders genau den Verlauf der Schwangerschaft und richteten unser Augenmerk auf mögliche Virilisierungserscheinungen des Säuglings. Nach komplikationsloser Schwangerschaft kam es zur normalen Geburt eines 53 cm langen, 3.1oo g schweren, reifen, weiblichen Kindes, an dem keinerlei Virilisierungserscheinungen oder Mißbildungen feststellbar waren.

In allen sonstigen Fällen war der Kontrazeptionsschutz vollkommen. Als Versagerquote unter Gestadydral 1o5 berechneten wir den PEARL INDEX von 2,19. Hierbei waren lediglich diejenigen Frauen unseres Kollektivs zusammengefaßt, die einen normalen ovulatorischen Zyklus

aufwiesen, wobei neben der kontrazeptiven Indikation auch solche Patientinnen mit einbezogen wurden, die aus gynäkologischer Indikation heraus behandelt wurden und bei denen die Kontrazeption als eine Nebenindikation aufzufassen war.

Von nicht minderem Interesse war die Wirksamkeit von Gestadydral 1o5 bei Zyklusanomalien. Bei 48 behandelten Frauen im Durchschnittsalter von 31,6 Jahren resultierte in allen Fällen eine völlige Regelnormalisierung unter der Therapie. Besonders eindrucksvoll war der gute Erfolg bei schwersten juvenilen Dauerblutungen.

In 4 Fällen von funktioneller Sterilität im Durchschnittsalter von 24,8 Jahren kam es unter der Medikation zu einer Zyklusnormalisierung. Über den therapeutischen Erfolg kann noch keine endgültige Aussage gemacht werden.

Unter der Behandlung kam es bei 1o Frauen im Durchschnittsalter von 23,2 Jahren, welche wegen funktioneller Dysmenorrhoe behandelt wurden, zu einer völligen Beschwerdefreiheit. Bei 3 Patientinnen im Durchschnittsalter von 21,o Jahren, die wegen Akne vulgaris behandelt wurden, zeigte sich in allen Fällen eine fast vollständige Remission der Hauteffloreszenzen.

b. Nebenwirkungen.

Der Wert eines neu entwickelten Präparates hängt nicht nur von der klinischen Wirksamkeit ab, sondern wird vorwiegend bestimmt von den beobachteten Nebenwirkungen. Im Rahmen der klinischen Testierung trennten wir die allgemeinen Nebenerscheinungen von der Einflußnahme des Präparates auf den Zyklusverlauf ab.

Einflußnahme auf den Zyklusverlauf.

Die Zykluslänge wird mitbestimmt von der Latenzzeit, d.h. der Zeit zwischen Absetzen des Medikamentes und Auftreten der Entzugsblutung. Der Zeitpunkt der Abbruchsblutung geht aus Abb. 8 hervor. In dieser Kurve ist die Anzahl der Zyklen in Prozent angegeben. Die Tage nach der Behandlung sind auf der Abszisse aufgetragen, wobei wir als O.Tag den letzten Behandlungstag verstehen.

Bei einer Gesamtzahl von 697 verwertbaren Zyklen lag das Optimum der Entzugsblutungen am 4. Tage nach der Therapie. Dies trifft zu bei 245 Zyklen, was 36,o8 % aller betrachteten Fälle entspricht. Der Zeitpunkt der Abbruchsblutung lag bei 164 Zyklen entsprechend 24,15 % am 3., und bei 1o1 Zyklen entsprechend 14,87 % am

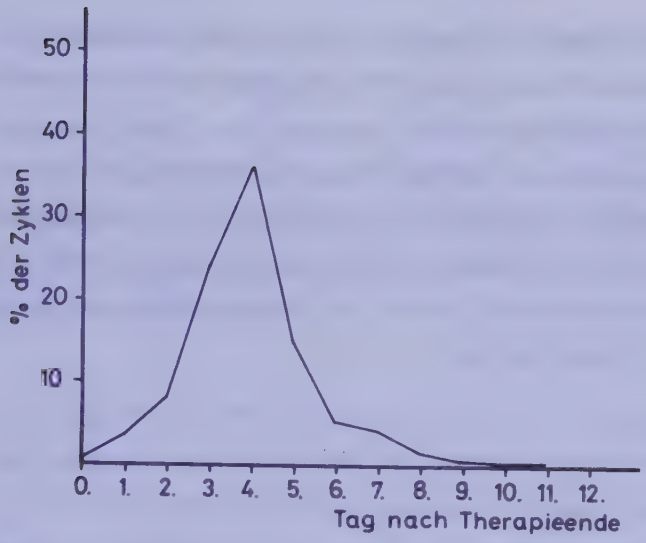


Abb. 8: Der Zeitpunkt der Abbruchsblutung unter der Therapie mit Gestadydral 1o5.

5. Tag nach der Behandlung. Da bereits am 4. Tag nach der Therapie in 72,74 % aller Fälle die Abbruchsblutung begonnen hatte und die durchschnittliche Zykluslänge 26 Tage betrug, können wir von einem relativ gestrafften Zyklus sprechen. Im Hinblick auf die konstant gehaltene Behandlungspause von 6 Tagen scheint dies ein günstiger Effekt zu sein.

Weiterhin von Bedeutung ist die Einflußnahme des Präparates auf die Dauer der Abbruchsblutung und die Intensität derselben.

Die Dauer der Abbruchsblutung veranschaulicht das Säulendiagramm der Abb. 9. Die Höhe der Säulen demonstriert die Anzahl der Zyklen in Prozent, während auf der Abszisse die Dauer der Abbruchsblutung in Tagen wiedergegeben ist.

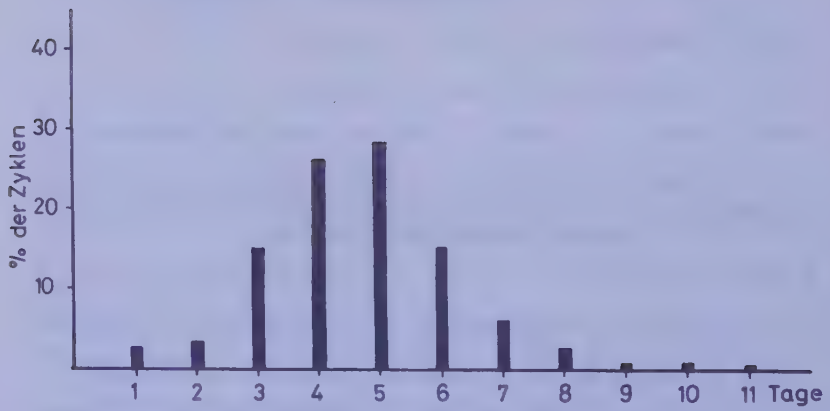


Abb. 9: Die Dauer der Abbruchsblutung unter der Behandlung mit Gestadydral 1o5.

Bei der Mehrzahl der Fälle dauerte die Abbruchsblutung 4 bis 5 Tage an, entsprechend einer Anzahl von 16o und 172 Zyklen bei insgesamt 61o verwertbaren Zyklen. Die Blutungsdauer war somit nach der Behandlung mit Gestadydral 1o5 verlängert. Die Intensität der Blutung schien im Vergleich mit früheren unbehandelten Zyklen zugenommen zu haben.

Im folgenden interessierte das Auftreten von Störungen im Zyklusverlauf. Hierunter verstehen wir Blutungen während der Behandlung und das Ausbleiben derselben nach der Therapie. Wir teilen die intermenstruellen Blutungen in geringgradige und stärkere ein, somit trennen wir eine Schmierblutung, auch Spotting genannt, von einer Durchbruchsblutung. Der Unterschied zwischen beiden ist rein quantitativ. Gelegentlich beobachtet man nach einem behandelten Zyklus das verspätete Auftreten der Entzugsblutung. Ist es 6 Tage nach der Therapie noch zu keiner Blutung gekommen, so sprechen wir von einer "verspäteten Blutung", wenn ihr Auftreten in den Zeitraum vom 7. bis 12. Tag nach der Therapie erfolgt. Kommt es bis Ende des 12. Tages noch nicht zu einer Abbruchblutung, was gleichfalls vorkommen kann, sprechen wir von einer "sekundären Amenorrhoe".

In Tab. III sind die Veränderungen im Zyklusverlauf unter Therapie mit Gestadydral 1o5 in Anzahl und Prozent bezogen auf Patientinnen und Zyklen wiedergegeben. Es fanden sich bei unserem Kollektiv in 4,4 % Spottings, in 1,6o % Durchbruchsblutungen, in 1,6 % "sekundäre Amenorrhoen" und in 5,2 % "verspätete Blutungen", wobei alle Prozentzahlen auf die Zyklen bezogen sind.

Tabelle III: Die Veränderungen im Zyklusverlauf unter Zweiphasentherapie mit Gestadydral 1o5.

Nebenwirkung	bei 14o Patientinnen		in 934 Zykl	
Durchbruchsblutung	11	(7,86 %)	15	(1,6 %)
Spotting	21	(15,o %)	41	(4,4 %)
"sekund.Amenorrhoe"	9	(6,4 %)	15	(1,6 %)
"verspätete Blutung"	39	(27,9 %)	48	(5,2 %)

Das Auftreten der Spottings und Durchbruchsblutungen interessiert nicht nur zahlenmäßig, sondern insbesondere in der Beziehung zum Behandlungstag. Die Säulendiagramme der Abb. 9 und 1o geben die Häufigkeit der im Zyklus auf-

getretenen Spottings und Durchbruchsblutungen in Bezug zum Behandlungstag wieder, wobei die Säulenhöhe die Anzahl der Fälle darstellt.

Es ergibt sich die Feststellung, daß Schmierblutungen im gesamten Behandlungsverlauf, ausgenommen den ersten beiden Tagen unter der Therapie, aufgetreten sind. Die Maxima waren am 6. und 7. Behandlungstag und in der zweiten Zyklushälfte zu finden. Durchbruchsblutungen waren unter der Therapie mit Gestadydral 1o5, wie oben bereits angegeben, bedeutend seltener. Bezüglich des Behandlungstages läßt sich sagen, daß sich ein Vorkommen am 1o. und am 11. sowie vom 16. bis 2o. Behandlungstag zeigte.

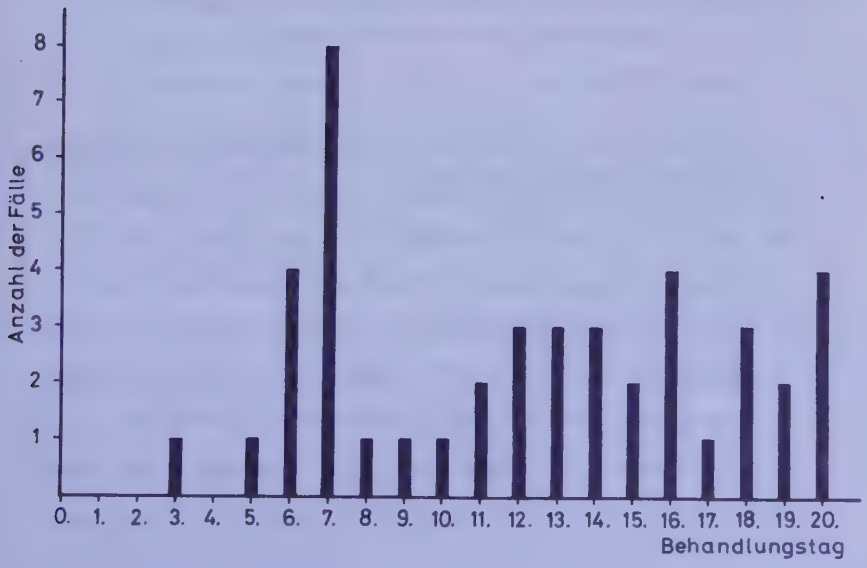


Abb. 9: Darstellung der Spottings in Beziehung zum Behandlungstag.

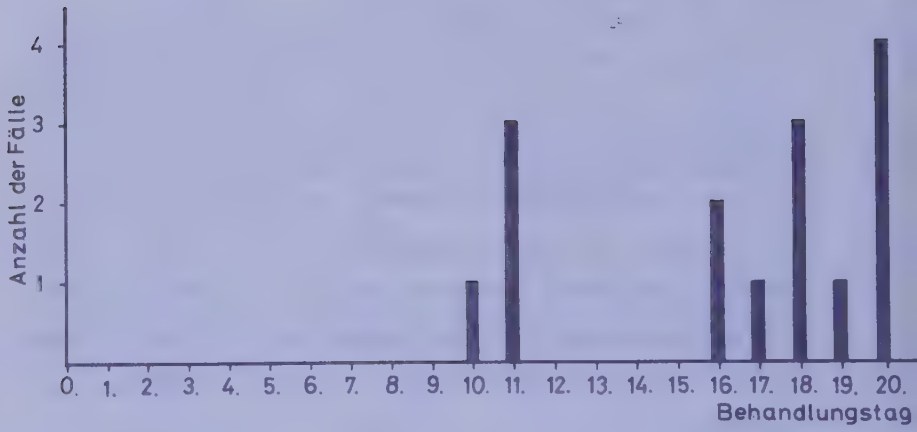


Abb. 1o: Die Anzahl der Durchbruchsblutungen in Beziehung zum Behandlungstag.

Im folgenden versuchten wir eine eventuelle Abhängigkeit der Zwischenblutungsfrequenz von der Behandlungsdauer zu ergründen. Hierfür bezogen wir die Anzahl der im jeweiligen Zyklus aufgetretenen Spottings bzw. Durchbruchsblutungen nicht auf die Gesamtzyklenzahl, sondern berechneten den Anteil der Zwischenblutungen für jeden Zyklus gesondert. Hieraus ergab sich die Tatsache, daß bei fortgesetzter Behandlung keine Abnahme in der Häufigkeit des Auftretens zu verzeichnen war. Spottings und

Durchbruchsblutungen scheinen in zwar schwankendem, aber dennoch konstant niedrigem Prozentsatz unabhängig von der Behandlungsdauer aufzutreten.

Allgemeine Nebenerscheinungen.

Neben der Einflußnahme des Präparates auf den Zyklusverlauf legten wir Wert auf die genaue Erfassung der allgemeinen Nebenwirkungen. Um Suggestivfragen zu vermeiden, waren die Probandinnen zu Beginn der Behandlung angehalten worden, spontan empfundene Nebenerscheinungen auf die von uns mitgegebenen Vordrucke des Menstruationskalenders zu schreiben. Trotz unserer Versuchsanordnung muß eine gewisse Subjektivität in der Beurteilung der allgemeinen Nebenerscheinungen Berücksichtigung finden. Dennoch glauben wir demgegenüber als objektives Kriterium für die Schwere der allgemeinen Nebenerscheinungen das Absetzen des Präparates aus eigener Initiative heranziehen zu können.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei unserem Kollektiv sind in Tabelle IV nach Patientenzahl, Zykluszahl und jeweiligem Prozentgehalt zusammengefaßt.

Tabelle IV: Zusammenfassung der wichtigsten Nebenerscheinungen, die unter der Therapie mit Gestadydral 1o5 auftraten.

Nebenerscheinungen	bei 14o Patientinnen	in 934 Zyklen
Magen-Darm-Symptome	17 (12,14 %)	21 (2,25 %)
Mastodynie	1 (o,71 %)	2 (o,21 %)
Nervosität	3 (2,14 %)	4 (o,43 %)
Kopfschmerzen, Schwindel	12 (8,57 %)	19 (2,o3 %)
Depressionen	-	-
Kollapszustände	-	-
Müdigkeit	-	-
Fluor	2 (1,42 %)	4 (o,43 %)
Juckreiz	-	-
Allergie	6 (4,28 %)	6 (o,64 %)
Beinsyndrom	2 (1,42 %)	2 (o,21 %)
Chloasma uterinum	5 (3,57 %)	5 (o,53 %)
Gewicht zunahme	2 (1,42 %)	
Gewicht abnahme	-	
Libido zunahme	-	
Libido abnahme	2 (1,42 %)	
Strumaentwicklung	1 (o,71 %)	
Schmerzen beim Verkehr	1 (o,71 %)	
Absetzen des Präparates wegen Unverträglichkeit	19 (13,57 %)	

Die häufigste Nebenerscheinung unter der Behandlung war das Absetzen wegen Unverträglichkeit. Insgesamt setzten 19 Frauen das Präparat aus eigener Initiative ab. Als Gründe hierzu wurden öfters die folgenden beiden Nebenerscheinungen genannt: Magen-Darm-Symptome und Kopfschmerzen. In einem Falle wurde wegen Allergie abgesetzt. Überraschenderweise von je einer Probandin im 6., 9. und 1o. Zyklus auf Grund erstmals aufgetretener Unverträglichkeit.

Unter Magen-Darm-Symptomen verstehen wir Übelkeit, Erbrechen und auch Durchfälle. Diese Krankheitserscheinungen wurden von 17 Patientinnen, was 12,14 % entspricht, angegeben. Bezogen auf die behandelten Zyklen ergab sich jedoch lediglich ein Anteil von 2,25 %.

Kopfschmerzen und Schwindel wurden von 12 Frauen oder 8,57 % bemerkt. Bezogen auf die Zyklen ergaben sich 2,o3 %. Auffallend erscheint uns hierbei die Tatsache, daß die Kopfschmerzen nicht wie vermutet in den ersten, sondern in den meisten Fällen, in den späteren Behandlungszyklen auftraten.

Die Häufigkeit aller anderen Nebenerscheinungen war sehr gering. Depressionen, Kollapszustände, Müdigkeit und Juckreiz wurden in keinem Fall bemerkt.

Mastodynie und Beschwerden im Sinne eines Beinsyndroms wurden in jeweils o,2 %; Nervosität und Fluor in jeweils o,43 % der Zyklen angegeben. Es zeigte sich lediglich noch ein größerer Prozentsatz von Beschwerden im Sinne einer Allergie in o,64 % und das Auftreten eines Chloasma uterinum in o,53 %, wobei alle Prozentzahlen auf die Zyklen bezogen sind. Bemerkenswert ist das Auftreten eines Chloasma uterinum bereits im ersten Zyklus. Gewichtsabnahme wurde in zwei Fällen festgestellt und einmal konnten wir die Entwicklung einer Struma beobachten. Libidoabnahme wurde von 2 Frauen angegeben und in einem Fall klagte die Patientin über Schmerzen beim Verkehr.

2. Die Wirkung auf die Basaltemperatur.

Unter der Basaltemperatur verstehen wir die morgendliche Aufwachtemperatur der Frau. Im normalen ovulatorischen Zyklus steigt die exakt gemessene Temperatur um etwa 1/2 Grad zu Beginn der zweiten Zyklushälfte an. Die Ovulation findet am Tiefstpunkt der Temperaturkurve statt, normalerweise zwischen dem 12. und 14. Zyklustag. In den auf die Ovulation folgenden 24 - 36 Stunden steigt die Basaltemperatur über die Ausgangswerte der

Proliferationsphase an. Mit dem Erlöschen des Corpus luteum und dem Auftreten der Menstruation fällt die hypertherme Phase wieder ab. Der Temperaturanstieg wird als thermogenetischer Effekt des Progesteron aufgefaßt. Eine stattgefundene Ovulation läßt sich somit leicht aus einem genau gemessenen Temperatuverlauf ersehen. Komplizierend für dieses Schema ist nur die Tatsache, daß nicht allein das Progesteron, sondern auch andere Steroidderivate eine zentrale Wirkung auf das Temperaturzentrum besitzen.

Klinisch von Bedeutung ist das Verhalten der Basaltemperaturkurve unter der Behandlung mit Ovulationshemmern, da man in einem gewissen Umfang die effektive Wirksamkeit des Präparates zu demonstrieren vermag. Erschwerend für die Beurteilung ist die mögliche thermogenetische Wirkung des verabreichten Gestagens, insbesondere dann, wenn die Gestagengabe frühzeitig im Zyklus stattgefunden hat. Demgegenüber kann diese Komplikation bei unserer Untersuchung mit Gestadydral 1o5 ausgeschlossen werden, da über den normalen Ovulationstermin hinaus eine Oestrogengabe erfolgte.

In Tabelle V sind die verwertbaren Temperaturmessungen unter der Behandlung mit Gestadydral 1o5 nach ihrem verschiedenen Verhalten aufgeführt.

Tabelle V: Das Verhalten des Basaltemperaturverlaufes unter Zweiphasentherapie mit Gestadydral 1o5.

Anzahl d. Zyklen	Verhalten der Basaltemperaturkurve				
	monoph. hypotherm.	monoph. hypertherm.	biphasisch	Hypertherm. d. Gestagen	allmählich Hyperthe
747	666	49	13	12	7
1oo %	89,15 %	6,56 %	1,74 %	1,o %	o,94 %

Die mögliche Verlaufsform der Basaltemperaturkurve kann biphasisch, monophasisch hypotherm, monophasisch hypertherm, hypertherm bedingt durch Gestagen und allmählich hypertherm sein, worunter ein treppenförmiger Anstieg der Temperatur im Verlauf der Gestagen-Behandlung verstanden wird.

Wie aus Tabelle V. hervorgeht, findet sich in der Mehrzahl der Zyklen = 89,15 % ein monophasisch hypothermer Verlauf. In diesen 666 Fällen war also weder ein thermogenetischer Effekt, noch eine Ovulation zu verzeichnen. Einen thermogenetischen Effekt des Duphaston, erkenntlich an der Hyperthermie durch Gestagen, beobachteten wir in 1 %. Der monophasisch hypertherme Verlauf findet sich bei 6,56 %. Dieses Verhalten läßt sich nur schwer erklären. Möglicherweise handelt es sich dabei um thermogenetische Wirkungen

von Metaboliten bei der Verstoffwechslung des Oestrogens. Allerdings stellt diese Erklärung eine reine Hypothese dar, die durch keine Untersuchungsbefunde gestützt werden kann.
Die allmähliche Hyperthermie, die gelegentlich unter der Gestagenverabreichung zu beobachten war, kommt offenbar dadurch zustande, daß in diesen Fällen der allmähliche Temperaturanstieg einen Summationseffekt darstellt.

Dennoch kann aus dem Verhalten der Basaltemperaturkurve bei monophasisch hyperthermem und allmählich hyperthermem Verlauf eine eventuelle Ovulation nicht ausgeschlossen werden, da eine derartige Aussage auf Grund eines Temperatursprungs ja nicht mehr getroffen werden kann.

In 1,74 % fanden wir einen biphasischen Verlauf der Temperaturkurve. Offenbar ist es in diesen 13 Zyklen zum Eisprung mit anschließender Gelbkörperbildung gekommen.

3. Die Wirkung auf die Vaginalzytologie.

Bedeutend schneller als eine quantitative Oestrogenbestimmung gibt der Scheidenabstrich ein semiquantitatives Maß der Oestrogenwirkung wieder, so daß man den Smear

zur Erfassung der hormonellen Situation unter der Therapie heranziehen kann. Das methodische Vorgehen hierbei wurde bereits vorher dargestellt.
Bei der Beurteilung der Vaginalzytologie richteten wir unser Augenmerk neben den Veränderungen des Oestrogen- und des Progesteroneffektes auch auf eine möglicherweise auftretende androgene Wirkungskomponente, wie sie manchmal unter der Einphasentherapie beobachtet wird. Dabei stützten wir uns auf die von SOOST (49) beschriebenen Wirkungsbilder.

Insgesamt wurden 100 im Verlauf der Behandlung mit Gestadydral 1o5 entnommene Vaginalsmears zur Auswertung herangezogen. Diese wurden in Vergleich gesetzt mit den bereits vor der Therapie entnommenen Abstrichen, die hier keiner besonderen Erwähnung bedürfen.
Die zahlenmäßige Verteilung aller Scheidenabstriche auf die verschiedenen Behandlungstage geht aus nachstehender Tab. VI hervor.

Tabelle VI: Anzahl und Zeitpunkt der zytologischen Untersuchungen mit Gestadydral 1o5.

Behandlungstag	Anzahl
0	1
4	1
10	1
11	1
15	1
16	2
17	2
19	1
2o	8
21	19
1 nach Therapie	28
2 " "	18
3 " "	12
4 " "	1
5 " "	3
8 " "	1
Insgesamt:	100

Bis zum 16. Behandlungstag sahen wir vorwiegend gut ausgereifte Oberflächenzellen und einen mit der Dauer der Therapie sich verstärkenden Oestrogeneffekt ohne Progesteronwirkung. Das Zellbild ähnelte einem normalen Smear in Zyklusmitte. Zur Illustration unserer Befunde ist folgende Abb. 12 beigefügt.

Abb. 12: Präp-Nr. 24o81; Smear des 15. Behandlungstages unter Gestadydral 1o5; PAPANICOLAOU-Färbung; Vergr. 1oo x

Bereits am 18. Tag, dem Tag nach der ersten Oestrogen-Gestagen-Applikation zeigte sich eine geringe bis mäßige Progesteronwirkung, welche bis zum 21. Tag ständig zunahm und in der Mehrzahl der Fälle ein Bild einer frühen Corpus luteum - Phase entstehen ließ, was einem guten Oestrogeneffekt bei mäßiger Progesteronwirkung entspricht. In den anderen Scheidenabstrichen zeigte sich vom 17. bis 21. Behandlungstag abwechselnd ein sehr guter bis mäßiger Oestrogeneffekt bei geringer bis guter Progesteronwirkung.

Am 1. Tag nach Therapie fand sich bei 6o,7 % der Befund eines sehr guten Oestrogeneffektes bei mäßiger Progesteronwirkung, welcher auch am 2. Tag nach Therapie in 55,6 % und am 3. Tag nach Therapie in 5o,o % anzutreffen war. Ein solches Bild gibt Abb. 13 wieder.

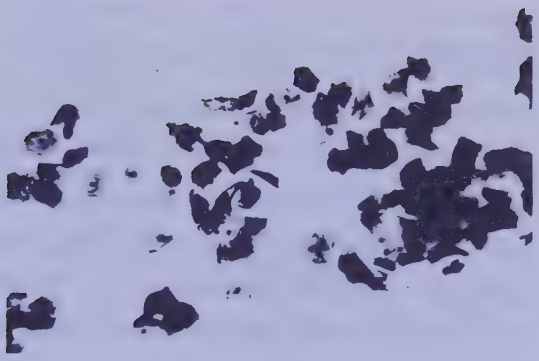


Abb. 13: Präp-Nr. 26206; Smear 1. Tag nach Therapie mit Gestadydral 105; PAPANICOLAOU-Färbung; Vergr. 100 x

Die übrigen Zellbilder der obigen Tage variierten zwischen sehr gutem und mäßigem Oestrogeneffekt bei sehr guter bis mäßiger Progesteronwirkung. In einem Falle fand sich ein nur geringer Progesteroneffekt am 2. Tage nach der Therapie. Im weiteren Verlauf, dem 4., 5., und 8. Tag nach Therapie hielt die gute Oestrogenwirkung bei gutem bis mäßigem Progesteroneffekt noch an. Niemals fand sich eine androgene Wirkungskomponente, ebenso vermißten wir einen Smearbefund im Sinne einer Atrophie.

4. Die Wirkung auf das Endometrium.

Der Einfluß der exogenen Hormonapplikation auf die Uterusschleimhaut wurde durch histologische und histochemische Untersuchungen mittels der bereits vorher angegebenen

Methode erfaßt. Das Endometrium zeigt unter der Einphasentherapie eine vorgezogene Sekretion, wobei die vollständige Umwandlung der Drüsen unterbleibt. Man bezeichnet dies als "starre Sekretion" (28). Zusätzlich beobachtet man ein Stromaoedem und gelegentlich die Ausbildung einer Pseudodezidua. Nach längerer Behandlungsdauer gewinnt das Endometrium in zunehmendem Maße ein atrophisches Aussehen (36).

Weniger betrachtet wurden bisher die histochemischen Erscheinungen. Nach den Untersuchungen von STRAUSS (45) beginnt beim normalen unbehandelten Zyklus eine kräftige subnucleare Glykogensynthese erst in Zyklusmitte, da die Synthese als ein Effekt des Progesteron zu werten ist. Im weiteren Verlauf drängt sich das Glykogen dann seitlich am Zellkern vorbei, um das Zytoplasma in Richtung auf das Drüsenlumen keulenartig auszustülpen. Diese Vorgänge sind unter der Therapie mit Kombinationspräparaten meist schon am 5. Behandlungstag wahrzunehmen. SIEGEL (43) ist jedoch der Ansicht, daß es sich hierbei nicht nur um eine Verschiebung des Zyklus nach vorne handelt, sondern um eine tiefergreifende Einflußnahme, da durch die Gestagene eine weitere Proliferation verhindert wird und die Schleimhaut somit nicht zyklisch umgewandelt wird.

Die zahlenmäßige Verteilung unserer Endometriumbiopsien bezüglich des Behandlungstages und der Zyklusnummer geht aus Tabelle VII hervor.

Tabelle VII: Zahlenmäßige Verteilung der Endometriumbiopsien auf Behandlungstag und Zyklusfolge.

Behandlungstag:	Anzahl der Biopsien Zyklusfolge			
	I.	II.	III.	IV.
7	1			
19		1		
2o	1			
21			1	1

Wir fanden am 7. Behandlungstag ein gut proliferiertes Endometrium mit dichtstehenden mittelweiten Drüsen, die kaum gewunden waren, was in etwa dem 1o. unbehandelten Zyklustag entsprach. Mit der PAS-Reaktion sowie mit der BEST'schen Reaktion ließ sich kein Glykogen in den Drüsen nachweisen. Diesen Befund gibt Abb. 14 wieder.

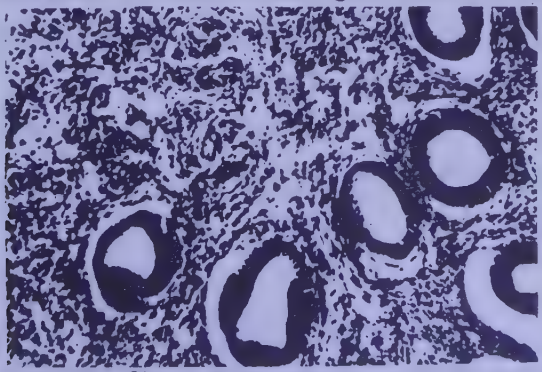


Abb. 14: Präp-Nr. 647o; Endometrium am 7.Behandlungstag mit Gestadydral 1o5; Vergr. 1oo x.

Am 19. Behandlungstag beobachteten wir ein Endometrium in beginnender Sekretion mit stellenweise cystisch erweiterten Drüsen. Subnucleare Vakuolen und Glykogenbildung konnten sowohl mit der PAS-Reaktion als auch mit der BEST'schen Reaktion nachgewiesen werden. Zur Illustration ist die Abb. 15 wiedergegeben.

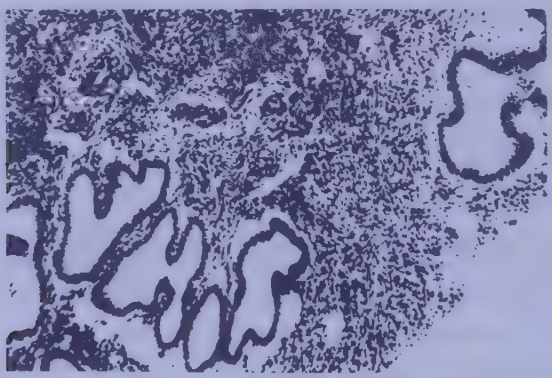


Abb. 15: Präp-Nr. 6607; Endometrium am 19. Behandlungstag mit Gestadydral 105; Vergr. 100 x.

Am 20. Behandlungstag trafen wir auf eine lebhafte Proliferation mit teilweiser Schlängelung und Erweiterung der Drüsen sowie zum Teil vorgebuckelten Epithelien. Dieses Bild entsprach etwa dem normalen 17. Zyklustag. Die histochemischen Ergebnisse zeigten eine kräftige subnucleare Glykogensynthese. Diese Befunde

sind aus Abb. 16 ersichtlich. Am 21. Behandlungstag sahen wir das Bild einer frühen Sekretionsphase mit gewundenen Drüsen und zum Teil aufgelockertem Stroma.

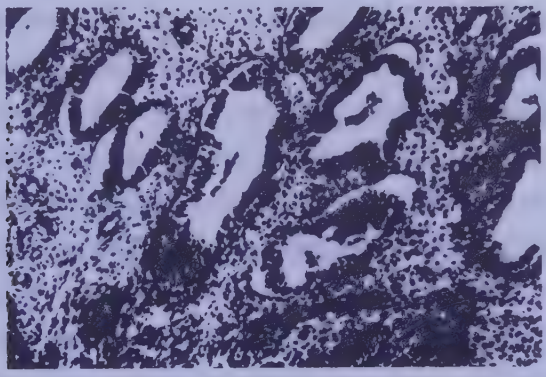


Abb. 16: Präp-Nr. 6432; Endometrium am 2o. Behandlungstag mit Gestadydral 1o5; Vergr. 1oo x.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In der vorliegenden Arbeit berichteten wir über klinisch-experimentelle Untersuchungen auf dem Gebiet der hormonalen Ovulationshemmung, wobei als Zweiphasenpräparat Gestadydral 1o5 zur Anwendung kam. Die Zweiphasentherapie wurde dabei für die Dauer von 16 Tagen mit o,1 mg 17∝-Äthinyloestradiol und daran anschließend in der zweiten Phase über 5 Tage in der Kombination o,1 mg 17∝-Äthinyloestradiol und 5 mg Duphaston durchgeführt. Die Untersuchungen wurden bei einem Kollektiv von 140 Frauen mit 934 Behandlungszyklen sowohl aus kontrazeptiver als auch therapeutischer Indikation durchgeführt.

Das Zweiphasenpräparat zeigte eine gute orale Wirksamkeit und einen guten therapeutischen Effekt. In allen Fällen von Zyklusanomalien, funktioneller Sterilität, Akne vulgaris und funktioneller Dysmenorrhoe kam es zu einer vollständigen Regelnormalisierung bzw. Beschwerdefreiheit. Wenn auch ein dauerhafter Befundrückgang ausblieb, imponierte doch der gute klinische Wirkungseffekt.

In 546 kontrazeptiven Behandlungszyklen traten zwei Schwangerschaften auf, wovon eine Konzeption auf einem Patientenfehler beruhte. Die errechnete Schwangerschafts-

quote von 2,19 auf 1oo Frauenjahre oder 12oo Zyklen lag damit über dem von GOLDZIEHER 1965 (2o) angegebenen Wert von 1,3. JUNGCK (32) berichtete bei seinen Untersuchungen mit 16-tägiger o,1 mg Äthinyloestradiolmedikation und nachfolgender 5-tägiger Oestrogen-Dimethisteron-Verabreichung über eine Versagerquote von o,3, während SURAN (47) bei seinem Kollektiv unter Zweiphasentherapie eine Gravidität beobachtete. Andererseits sahen BOARD und BORLAND (6) sowie VANDERICK und FERIN (49) keine Therapieversager. Eine endgültige Aussage über die Sicherheit eines Zweiphasenpräparates ist auf Grund unserer Untersuchungen und nach den bisherigen Mitteilungen nicht möglich, da hierzu eine weitaus größere Zahl von Behandlungszyklen überblickt werden muß. Dennoch ergeben sich aus den bisher vorliegenden Untersuchungen gewisse Bedingungen, die für einen Konzeptionsschutz bei Anwendung der Zweiphasentherapie zu fordern sind. So war beispielsweise bei einer an unserer Klinik durchgeführten Studie mit dem Zweiphasenpräparat Gestadydral 5, das gegenüber Gestadydral 1o5 nur o,o8 mg 17 α-Äthinyloestradiol enthielt, das Ergebnis durch 4 Therapieversager im Hinblick auf den Konzeptionsschutz belastet.

Die tägliche Gabe einer ausreichend hohen Oestrogendosierung scheint somit für die hormonale Kontrazeption von großer Bedeutung zu sein, da die ovulationshemmende

Wirkung der Gestagenkomponente nicht unterstützend vorhanden ist. Deswegen sollte auch bei der Therapie mit einem Zweiphasenantikonzipiens Wert auf eine besonders exakte tägliche Einnahme gelegt werden, da ein abendliches Vergessen, wie in unserem Falle mit morgendlichem Nachholen, bereits nicht mehr einen sicheren Wirkungsspiegel garantiert. Die tägliche Oestrogendosis sollte wie in unserem Falle wenigstens o,1o mg Äthinyloestradiol betragen, um eine hinreichende Sicherheit zu gewährleisten (28). Zum anderen kann unseres Erachtens der Konzeptionsschutz dadurch erhöht werden, daß die Gestagengabe von 5 Tagen auf 1o oder mehr Tage erweitert wird, wodurch dann die Gefahr einer Durchbruchsovulation vermieden wird.

Besonderen Wert legten wir auf die Erfassung der Nebenwirkungen, wobei wir in die Einflußnahme auf den Zyklusverlauf und in allgemeine Nebenerscheinungen unterteilten. Das Auftreten der Entzugsblutungen lag mit einem Optimum am 4. Tage nach Ende der zyklischen Therapie. Dies ähnelt der von ARNOLD (3) angegebenen Latenzzeit von 4,4o Tagen bei Zweiphasentherapie im vergleichenden Versuch gegenüber Einphasenpräparaten mit durchschnittlicher Zeit von 2,72 - 3,35 Tagen. Die Zyklusdauer belief sich in den meisten Fällen bei einer konstant gehaltenen Behandlungspause von 6 Tagen auf 26 Tage. Sie

liegt über der von ARNOLD (3) für Sequens (o,o8 Mestranol für 2o Tage + 2,o mg Chlormadinonacetat die letzten 5 Tage) angegebenen Zykluslänge von 27,4 und eher im Bereich der für die Einphasentherapie angegebenen Ergebnisse von 25,4 - 26,3 Tagen. Somit erreichten wir unter der Therapie mit Gestadydral 1o5 eine gewisse Zyklusstraffung. Während die Blutungsstärke unter der Therapie mit Kombinationspräparaten vermindert wird (3), zeigt sich in unserem Falle eine Verlängerung und ein Stärkerwerden der Entzugsblutung unter der Therapie mit Gestadydral 1o5.In der Mehrzahl der Fälle dauerte die Abbruchblutung 5 Tage an, was den Beobachtungen von ARNOLD et al. (3) bei Zweiphasentherapie mit 5,1 Tagen entspricht. Allerdings bemerkte ARNOLD et al. (3) eine durchschnittlich unveränderte Blutungsintensität. GOLDZIEHER (2o) spricht von einer geringgradigen Einflußnahme auf Blutungsdauer und Blutungsstärke.
Da es sich bei der Zweiphasentherapie um eine gewisse Nachahmung des physiologischen Geschehens am Endometrium handelt, sind rein theoretisch Zwischenblutungen in nur geringem Ausmaß zu erwarten. So fanden sich bei unserem Kollektiv nur in 4,4 % Spottings und in 1,6 % Durchbruchsblutungen. Unsere Werte liegen über den von ARNOLD (3) und GOLDZIEHER (2o) angegebenen Werten, sind aber immer noch bedeutend niedriger als die Ergebnisse der Einphasentherapie, die in dieser Hinsicht mit insge-

samt 12,1 - 23,6 % intermenstrueller Blutungen belastet sind (3). Entgegen der manchmal getroffenen Feststellung, daß die intermenstruellen Blutungen im Verlaufe der Therapie abnehmen (17, 19), fanden wir eine Zwischenblutungsrate von 1,9 bis 9,5 % in den Folgezyklen. Desweiteren fanden wir als Störungen im Zyklusverlauf unter der Therapie mit Gestadydral 1o5 in 5,2 % "verspätete Blutungen" bezogen auf die Zyklen. Das Auftreten von "sekundären Amenorrhoen" fand sich bei unserem Untersuchungsgut in 1,6 % der Zyklen, lag also noch unter der von GOLDZIEHER und MAAS (2o) angegebenen durchschnittlichen Rate von 2,5 %.

Im folgenden soll auf die allgemeinen Nebenerscheinungen eingegangen werden, wobei es sich vorwiegend um solche Beschwerden handelt, über die Frauen in der Frühschwangerschaft klagen. Die Ursache dieser Nebenwirkungen ist bis heute unklar geblieben. Auf die mögliche Abhängigkeit derselben von der Psyche ist bereits oben eingegangen worden. Auch MATTHEWS (39) hält es für naheliegend, daß viele der subjektiven Nebenwirkungen Symptome sind, welche von Zeit zu Zeit im normalen Zyklusverlauf auftreten und wegen ihrer allzu gewöhnlichen Erscheinung vergessen werden.

Ob eine Zunahme der Symptome nun wirklich unter der Therapie stattfindet, oder ob die Zunahme nur aus der gesteigerten Beobachtung resultiert, ist bislang nicht feststellbar. Tatsache ist zunächst, daß die erwähnten Nebenwirkungen auch unter Placebogabe aufzufinden sind (39). Die wesentlichsten Nebenerscheinungen sind Kopfschmerzen und Nausea. In der Literatur wird eine Abnahme der Neigung zu Übelkeit bei fortgesetzter Einnahme angegeben (3, 2o, 29). In unserer Untersuchung mit Gestadydral 1o5 traten Magen-Darm-Symptome in 2,25 % der Zyklen auf, was dem von GOLDZIEHER (2o) angegebenen Wert von 2,9 % entspricht. Auch die übrigen Nebenerscheinungen traten nach der Durchsicht des Schrifttums (GOLDZIEHER (17), (19, 2o,21); ABRAMS (1); WHO (5o); ARNOLD (2, 3); JUNGCK (32); HINES (29); BOARD (6); CLARKE (12); SURAN (47) und VANDERICK (49)) in der erwarteten Häufigkeit von 6,7 % bei 934 Zyklen auf. Die erhöhte Oestrogendosis führte im Vergleich zu der vorherigen an unserer Klinik durchgeführten Untersuchung mit Gestadydral 5 nicht zu einer Zunahme der Nebenerscheinungen. Auffallend war nur das Absetzen wegen Unverträglichkeit selbst im 6., 9. und 1o. Zyklus unter der Behandlung mit Gestadydral 1o5 und das Erscheinen eines Chloasma uterinum im ersten Zyklus. Als sehr seltene

Nebenerscheinung sahen wir das Auftreten einer Struma unter der Therapie. Da man vermutet, daß die zugeführten Oestrogene das Plasmabindungsvermögen der Albumine für Thyroxin erhöhen (48) und man auch ein erhöhtes proteingebundenes Jod unter der Medikation beobachtet hat (1, 5o), könnte dieser Effekt zu der Entstehung beigetragen haben.

Die Betrachtung der Basaltemperaturkurve zogen wir zum Nachweis der Ovulationshemmung heran. Obwohl die Mehrzahl der Temperaturkurven einen monophasisch hypothermen Verlauf aufwiesen, kam es doch bei 1,74 % der Zyklen zu Zeichen einer Ovulation, wie wir aus dem dafür typischen biphasischen Verlauf der Kurve ersahen. Unter der vorausgegangenen Therapie mit Gestadydral 5 waren 2,2 % biphasische Zyklen aufgefallen. Auch GOLDZIEHER bemerkte in 2,2 % eine Corpus-luteum - Bildung, die er mittels des erhöhten Pregnandiolspiegels nachwies (19). Ebenso hat VANDERICK und FERIN (49) in 5 % der untersuchten Zyklen einen aktiven Gelbkörper angetroffen. Dieses Phänomen scheint jedoch nicht nur unter der Zweiphasentherapie vorzukommen. So fanden GOLDZIEHER und MOSES (18) bei Einphasentherapie mit Norethindrone in 6 % ihrer Untersuchungen einen Pregnandiolspiegel, der sich mit dem Vorhandensein eines Corpus luteum deckt. Wie bereits

erwähnt, scheint es also auch unter der Zweiphasentherapie einen zusätzlichen Schutzfaktor zu geben, da die tatsächliche Schwangerschaftsrate unter der Anzahl der offenbar stattgefundenen Ovulationen liegt.

Von besonderer Bedeutung hielten wir die vaginalzytologischen Untersuchungen, da die Epithelzellen schneller und auch intensiver als das Endometrium den Einfluß der Hormonzufuhr wiedergeben. Wie auch MAQUEO (37) fanden wir grundlegende Unterschiede zur Therapie mit Einphasenpräparaten, bei denen sich schon kurz nach dem Beginn der Behandlung ein Corpus luteum - ähnliches Bild zeigt (28) und in gewissen Fällen ein atrophisches oder auch androgenes Zellbild auftritt. In unseren vaginalzytologischen Untersuchungen sahen wir demgegenüber Zellbilder, die weitgehend dem eines unbehandelten ovulatorischen Zyklus entsprachen.

Die histologischen Untersuchungen der Endometriumsbiopsie unter Gestadydral 1o5 ergaben Bilder eines unvollständig umgewandelten Endometriums, was den Verhältnissen der frühen Sekretionsphase eines normalen Zyklus entsprach. In keinem Fall konnte somit unter Gestadydral 1o5 die physiologische Transformation nachgeahmt werden. Zum anderen fanden wir in keinem Falle zystisch-glanduläre Hyperplasien des Endometriums, wie dies von VANDERICK und FERIN (49) angegeben wurde.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über klinisch - experimentelle Untersuchungen auf dem Gebiet der hormonalen Ovulationshemmung mit einem neuen Zweiphasenpräparat Gestadydral 105 berichtet. Hierbei handelt es sich um eine 21-tägige orale Verabreichung mit anschließender 6-tägiger Therapiepause. Die tägliche Dosis betrug in den ersten 16 Tagen o,1 mg 17∝-Äthinyloestradiol und in den nachfolgenden Tagen o,1 mg 17∝-Äthinyloestradiol und 5 mg Duphaston.

Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von 14o Frauen mit 934 Behandlungszyklen durchgeführt, wobei das klinische Verhalten, der Verlauf der Basaltemperaturkurve, die hormonale Zytodiagnostik und die Beeinflussung des Endometriums erfaßt wurden. Die Anwendung der Zweiphasentherapie erfolgte sowohl aus kontrazeptiver als auch therapeutischer Indikation. Das Zweiphasenpräparat zeigte im allgemeinen einen guten therapeutischen Effekt. Im Verlauf der Behandlung kam es zur völligen Regelnormalisierung und zum Schwinden der Beschwerden. Bei 546 Behandlungszyklen aus kontrazeptiver Indikation resultierten zwei Schwangerschaften, von denen eine Konzeption auf einem Patientenfehler beruhte; die andere Gravidität kam offenbar dadurch zu-

stande, daß die Tabletteneinnahme nicht in konstanter Regelmäßigkeit, sondern mit einer Verzögerung von etwa 12 Stunden erfolgte.
Die Einflußnahme auf den Zyklusverlauf ließ sich mit einer durchschnittlichen Zykluslänge von 26 Tagen nachweisen. In 72,74 % der Zyklen begann die Abbruchblutung am 4. Tage nach der Therapie und dauerte in der Mehrzahl der Fälle 4 - 5 Tage an. Im Vergleich zu früheren unbehandelten Zyklen zeigte sich eine Zunahme der Blutungsintensität. An Störungen im Zyklusverlauf sahen wir in 4,4 % Spottings, in 1,6 % Durchbruchsblutungen, in 1,6 % "sekundäre Amenorrhoen" und in 5,2 % "verspätete Blutungen", wobei alle Prozentzahlen auf die Zyklen bezogen sind.
Die allgemeinen Nebenerscheinungen traten in einer Häufigkeit von 6,7 % der Zyklen auf. 19 Frauen (13,57 %) setzten das Präparat wegen Unverträglichkeit ab.

Die Auswertung der Basaltemperaturkurven zeigte verschiedene Verlaufsformen. In 89,15 % fand sich ein monophasisch-hypothermer, in 6,56 % monophasisch-hyperthermer, in 1,74 % biphasischer Verlauf, während in 1,o % eine durch das Gestagen bedingte Hyperthermie und in o,94 % eine allmähliche Hyperthermie festgestellt werden konnte.

Die vaginalzytologischen Untersuchungen ergaben, insbesondere am Ende des Behandlungszyklus, Zellbilder, die denen eines normalen ovulatorischen Zyklus entsprachen. Demgegenüber zeigten die histologischen Untersuchungen des Endometriums am Ende der Therapie in keinem Falle vollständige sekretorische Umwandlungen, sondern höchstens das Bild der frühen Sekretionsphase.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß nach unseren Untersuchungen der Konzeptionsschutz optimal ist, wobei darauf hingewiesen werden muß, daß die Tabletteneinnahme regelmäßig zum gleichen Zeitpunkt erfolgen muß. Zum anderen möchten wir meinen, daß im Hinblick auf die im Rahmen der konventionellen Einphasentherapie auftretenden Störungen im Zyklusverlauf die Anwendung des Zweiphasenpräparates Gestadydral 105 erhebliche Vorteile hat, so daß der Einsatz der Zweiphasentherapie, insbesondere bei therapeutischen Indikationen, eine echte Bereicherung auf dem Gebiet der hormonalen Ovulationshemmung darstellt.

VI. SCHRIFTTUM

1. ABRAMS, A.A.: Sequential estrogen and progesteron therap. Am.J.Obstet.& Gynec. 96, 1oo5 (1966)

2. ARNOLD, M., M. MALL-HAEFELI, ST. CLOEREN, E. MORF, R.H.H. RICHTER, F. ROTH, H. STAMM, H. WYSS und P. WEIS: Vorläufige Resultate vergleichender Versuche mit oralen Kontrazeptiva. Gynecologia 162, 447 (1966)

3. ARNOLD, M., E. BURCKHARDT-TAMM, S. CLOEREN, M. MALL-HAEFELI, E. MORF, R.H.H. RICHTER, F. ROTH, H. STAMM, P. WEIS, und H. WYSS: Preliminary results of two comparative trials with oral contraceptives (part I and part II). Proc. of the fifth World Congress on Fertility and Sterility. Excerpta Medica International Congress Series No. 133, 11oo (1966)

4. BICKENBACH, W., und E. PAULIKOVICS: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl.Gynäk. 68, 153 (1944)

5. BOARD, J.A., und D.S. BORLAND: Endometrial effects of mestranol-norethindrone sequential therapy for oral contraception. Am.J.Obstet. & Gynec. 24, 655 (1964)

6. BOARD, J.A., and D.S. BORLAND: Sequential oral contraception using DMAP. Fertility and Sterility 17, 234 (1966

7. BREHM, H.: Über moderne Konzeptionsverhütung. Praxis 54, 1154 (1965)

8. BROWN, J.B., K. FOTHERBY, J.A. LORAINE: The effect of norethisterone and its acetate on ovarian and pituitary function during the menstrual cycle. Journal Endocrin. 25, 331 (1962)

9. BUCHHOLZ, R., L. NOCKE, W. NOCKE: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinyl-Nortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation. Geburtsh. u.Frauenheilk. 22, 923 (1963)

10. BUTENANDT, A., u. U. WESTPHAL: Zur Isolierung und Charakterisieru des Corpus-luteum-Hormons. Ber.Dtsch.Chem.Ges. 67, 1440 (1934

11. BUTTENBERG, D.: Gelbkörper Hormontherapie. 1.Aufl. Blaschker Verlags-GmbH, Berlin 196

12. CLARKE, J.E.F., and A.E.B. MATTHEWS: Statistical notes on controlled trial of an oral contraceptive (s quens) used in the treatment of dysmenorrhoea. Proc.of the fifth World Congress o Fertility and Sterility. Excerpta Medica Int.Congr.Series No. 133, 1122 (1966)

13. DEMOL, R., J. FERIN: The urinary gonadotropin content during treatment with lynestrenol. Int.Journal Fertility 9, 197 (1964

14. DÖRING, G.K.: Empfängnisverhütung. 3.Aufl. G.Thieme Verlag, Stuttgart 1967

15. EHRENSTEIN, M.: Investigation on steroids, VIII lower homologs of the pregnane ser 10-Nor-11-Desoxycorticosterone Acetate and 10-Nor-progesteron. J.Org.Chemie 9, 435 (1944)

16. GESENIUS, H.: Empfängnisverhütung. 2.Aufl. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin-München 1959

17. GOLDZIEHER, J.W., J. MARTINEZ-MANAUTOU, N.B. LIVINGSTON jr., I.E. MOSES, E.RICE-WRAY: The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility. West.J.Surg.Obstet.Gynec. 71, 187 (1963)

18. GOLDZIEHER, J.W., L.E. MOSES, and L.T. ELLIS: Study of norethindrone in contraception. J.A.M.A. 180, 359 (1962)

19. GOLDZIEHER, J.W., C. BECERRA, C. GUAL, N.B. LIVINGSTON jr., M. MAQUEO, L.E. MOSES, and C. TIETZE: New oral contraceptive-sequantial estrogen and progestin. Am.J.Obstet. & Gynec. 90, 404 (1964)

20. GOLDZIEHER, J.W., J.M. MAAS: Clinical evaluation of a sequential oral contraceptive. Referat; Sixth Pan American Congress of Endocrinology Mexico City 1965.

21. GOLDZIEHER, J.W.: Oral contraceptives. The med.J.of Australia 1, 991 (1965)

22. GOLDZIEHER, J.W.: Sequential oral contraceptives. Mediese Bydraes Vol. 12, No. 14, 320 (1966)

23. GREENBLATT, R.B.: Antiovulatory Drugs and Indications of their Use. Med.Clin.North America 45, 973 (1961)

24. HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. MÜnch.med.Wschr. 68, 1577 (1921)

25. HALLER, J.: Zum Wirkungsmechanismus der fertilitätshemmenden Substanzen. Med.Mitteil. 27/2, 10 (1966)

26. HAUS, L.W., J.W. GOLDZIEHER, and E.C. HAMBLEN: Dysmenorrhea and Ovulation: Correlation of the effect of Estrogen therapy on pain, the Endometrium and the Basal Body Temperature. Am.J.Obstet. & Gynec. 54, 820, (1947)

27. HEINEN, G.: Orale Kontrazeption. Med.Welt 40, 2089 (1962)

28. HEINEN, G.: Über Ovulationshemmer.
Hippokrates 38/2, 53 (1967)

29. HINES, D.C., J.W. GOLDZIEHER, and E.P. KING: Side-effects in a large-scale stud of an oral contraceptive agent. Proc.of the fifth World Congress o Fertility and Sterility, Excerpta Medica Internat.Congr.Series No.1 1o38 (1966)

3o. INHOFFEN, H.H., u. W. HOHLWEG: Neue per os wirksame weibliche Kei drüsenhormonderivate: 17-Äthinyl- oestradiol und Pregnen-in-3-o1-17. Naturwiss. 26, 96 (1938)

31. INTERNATIONAL PLANNED PARENTHOOD NEWS: Nr. 173, July 1968

32. JUNGCK, E.C., with collaborators: Sequential estrogen-progesteron therapy in gynecology. Am.J.Obstet.& Gynec. 94, 165 (1966

33. KNAUS, H.H.: Zum Gebrauch der Pille als Anti- konzipiens. Med.Klin. 63/12, 447 (1968)

34. KRAFFT-EBING, R.v.: Psychosis menstrualis. Enke Verlag, Stuttgart 19o2

35. LINKNER, J.: Die Empfängnisverhütung im Lichte der Geschichte. Med.Welt 49, 2635 (1962)

36. MAQUEO, M., E. PEREZ-VEGA, J.W. GOLDZIEHER, J. MARTINEZ-MANAUTOU, and H. RUDEL: Comparison of the endometrial acti vity of 3 synthetic progestins use in fertility control. Am.J.Obstet. & Gynec. 85, 427 (1963)

37. MAQUEO, M., M. BECERRA, H. MUNGUIA, J.W. GOLDZIEHER: Endometrial histology and vaginal cytology during oral contraception with sequential estrogen and progestin. Am.J.Obstet. & Gynec. 90, 395 (1964)

38. MARTINEZ-MANAUTOU, J., J. GINER-VELAZQUEZ, V. CORTES-GALLEGOS, J. CASASOLA, R. AZNAR, and H.W. RUDEL: Fertility control with microdoses of progesteron. Proc. of the 6. Pan-American Congr. of Endocrinology. Int.Congr.Series No. 112, 157 (1965)

39. MATTHEWS, A.E.B.: Double blind trial of an oral contraceptive (sequens) in the treatment of dysmenorrhoea. Proc. of the 5. World Congr. on Fertility and Sterility, Excerpta Med. Int.Congr. Series No. 133, 1119 (1966)

4o. PINCUS, G.: Fertility control by endocrine agents. Acta endocrin. 47, 135 (1959-6[illegible]

41. PINCUS, G., C.R. GARCIA, M. PANIAGUA, and D.J. SHEPARD: Ethynodiol diazetate as a new, highly potent oral inhibitor of ovulation. Science 138, 439 (1962)

42. PINCUS, G., C.-R. ROCK, C.R. GARCIA, E. RICE-WRAY, M. PANIAGUA, and J. RODRIGUEZ: Fertility control with oral medication. Am.J.Obstet. & Gynec. 75, 1333 (1958)

43. SIEGEL, P.: Die Reaktion des Endometriums und des Vaginalepithels auf moderne Hormonkombinationen. Saarl.Ärztebl. 6, 289 (1967)

44. SMOLKA, H., u. H.J. SOOST: Grundriß und Atlas gynäkologischer Zytodiagnostik. Verl. G.Thieme, Stuttgart

45. STRAUSS, G.: Zur Histochemie der Kohlenhydrate den Endometriumsdrüsen des Mensche Arch. Gynäk. 197, 524 (1962)

46. STURGIS, S.H. and F. ALBRIGHT: The mechanism of estrin therapy in the relief of dysmenorrhoea. Endocrinology 26, 68 (194o)

47. SURAN, R.R.: Ovulation inhibition with sequenti therapy. Fertility and Sterility 18, 598 (1967)

48. UFER, J.: Der Wirkungsmechanismus der Ovula- tionshemmer. Z.ärztl.Fortbild. 12, 962 (1966)

49. VANDERICK, G., E. DE MUYLDER, and J. FERIN: Essai clinique d'une methode seque tielle. 6th World Congr. on Ferti ty and Sterility. Abstracts 1968, p. 96

5o. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Clinical aspects of oral gestogens Wld.Hlth.Org.techn.Rep.Ser. 326 (1966)

51. ZANARTU, J.: Effect of synthetic oral gestagens on cervical mucus and sperm pene- tration. Int.J.Fertility 9, 225 (1964)

LEBENSLAUF

Am 6. Oktober 1944 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Dr.phil.nat. Karl Heinz Osterhage und seiner Ehefrau Dr.med. Lise Cornelie, geb. Frey, in Deggingen/Württ. geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Wiesensteig, daran anschließend das Gymnasium Schule Schloß Salem, wo ich am 12. März 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1963 an der Universität des Saarlandes, wo ich am 21. April 1966 die ärztliche Vorprüfung absolvierte und am 14. Juli 1969 das Medizinische Staatsexamen bestand.

Seit 1. September 1969 arbeite ich als Medizinal-assistent an der Universitäts-Frauenklinik in Homburg/Saar.

Herrn Professor Dr.med. H. LIMBURG, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Professor Dr.med. G. HEINEN, Leitender Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar, aussprechen für seine Hilfe bei der Ausarbeitung und Gestaltung des Themas.